

論文要旨等報告書

氏	芦田 昌和
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 4 3 4 2 号
学位授与の日付	平成 2 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	細胞のApparent diffusion coefficient(ADC)値測定法およびADC値の成因に関するin vitro研究
論文審査委員	教授 飯田 征二 准教授 辻極 秀次 教授 浅海 淳一

学位論文内容の要旨

拡散強調画像は、腫瘍の診断に有用であり、近年臨床で用いられている。腫瘍組織において、ADC値が低下することが一般的に知られている。従来の報告で用いられている方法は、人体と病理像との比較、実験動物においての組織と画像の比較が主なものであり、ADC値が低下する原因として、細胞内空間と細胞成分を併せた細胞因子、細胞外空間の他、血流の影響等が報告されているが、各々の寄与の度合いは特定できない。今回の研究では、新規開発したゲランジェムを用いたバイオフィantomにより臨床装置にて、培養細胞のADC値を測定し、ADC値に影響を与える原因として、特に細胞内因子、細胞外空間の役割に焦点を当てて検討した。ゲルを用いることで、細胞密度を自由に变化させ、細胞外空間と細胞内空間の比率を任意に変えることができ、両者のADC値に対する影響をあきらかにすることができると考えた。

はじめに、細胞のような小さい対象物の正確なADC値の測定技術について検討した。新規開発したADC標準ファントムをPhilips社Achieva1.5T MRI装置のhead coilを使用してmulti shot echo planar imagingのシークエンスで撮像し、b値の変化に対するADC値の信号変化の傾きを求め、ADC値を計算し、標準値と比較した。Field of viewを小さくして、解像度を高めた場合、b値を1000に設定した拡散強調画像のシグナルはノイズと同程度までに低下するため、正確なADC値の測定ができなくなった。b値を500までにとどめれば高解像度の画像において、正確なADC値の測定ができることが明らかとなった。

上記の撮像条件を用いて、バイオフィantomを用いて、細胞密度とADC値の変化との関係およびそのメカニズムについて検討した。細胞密度の増加に従って、ADC値が直線的に低下し、さらに3 μ m以下の細胞間距離になると、細胞外空間における水の拡散制限が加わり、ADC値は細胞密度の変化に加えて、さらに強く低下した。細胞間距離が3 μ mより大きい場合には、細胞外空間がADC値に与える影響は小さく、細胞自体がADC値の主因となる。

超音波処理により細胞膜や核膜等の細胞内膜構造を細分化した。正常細胞における密度に対するADC値の傾きに比べ、破碎後の傾きは2分の1程度であった。細胞において、その構成成分によるADC値の低下と細胞膜などの細胞構造物による物理的水拡散制限による低下の程度が、ほぼ半々であることが明らかとなった。

エタノール処理により細胞にネクロシスをおこした場合、エタノール処理の結果として、ネクロシスを起こし、細胞膜に穴が開き、ADC値が増加した。細胞内および核の密度は細胞外液と同等まで低下していた。この原因は、ネクロシス細胞での細胞膜の破壊が、細胞膜内外の水分子の拡散を増加させたことによると考えられる。超音波処理で破碎した細胞と比較して、ADC値の上昇がやや緩やかであるのは、超音波破碎と比べ、完全な細胞内構造の破壊が起こらなかったためと考える。

生体内の組織の ADC 値に影響を与える要因としては、細胞の内容、膜構造、細胞外空間のほかに、細胞の支持組織や血管の中の血流が大きな要因となる。ADC 値の変化の要因は未だ明らかにはなっていないが、ゲルを用い、細胞密度を自由に変化させて、細胞を空間に均一に配置することで細胞外空間と細胞内空間の比率を任意に変えることができ、ADC 値に対する個々の要因を明らかにすることができた。今回の研究では、細胞の内容、膜構造、細胞外空間のみを検討した。今後影響を与える他の様々な因子を別々に解析したうえで、複合的に解釈することが必要である。今回の報告は、ADC 値の変化について、細胞構造と密度、細胞外空間の与える影響を細胞レベルで明らかにした初めての報告であり、細胞を用いた ADC 値の研究は、臨床画像での腫瘍の ADC 値の変化を推測するための有用な方法である。